

## Artigo Original

**TOXIDERMIAS – ESTUDO DOS CASOS INTERNADOS NUM HOSPITAL CENTRAL (2000-2010)**

Ana Maria Calistru<sup>1</sup>, Carmen Lisboa,<sup>2\*</sup> Ana Paula Cunha<sup>3</sup>, Filomena Azevedo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Professora Doutora, Especialista em Dermatologia e Venereologia/Professor, Consultant of Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Assistente de Dermatologia e Venereologia /Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>4</sup>Chefe de Serviço/Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

\*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A pele e as mucosas são alvos comuns das reacções aos medicamentos, com uma grande variabilidade de formas clínicas e fármacos envolvidos.

**Objectivo:** O nosso estudo pretende caracterizar as toxidermias que necessitaram de internamento.

**Métodos:** Foram analisados os dados clínicos e laboratoriais dos doentes com o diagnóstico de toxidermia internados no nosso Serviço durante 11 anos (2000-2010).

**Resultados:** O estudo incluiu 168 doentes (110 do sexo feminino e 58 do sexo masculino). As formas clínicas foram: exantema máculo-papular (n=85, 50.6%), síndrome Stevens-Johnson (SSJ: n=14, 8.3%), necrólise epidérmica tóxica (NET: n=10, 5.9 %), overlap SSJ/NET (n=3), síndrome de hipersensibilidade (n=12), reacção de fotossensibilidade (n=10), eritrodermia (n=9), pustulose exantemática aguda (n=6), eritema pigmentado fixo (n=6), vasculite (n=5), eritema multiforme (n=3), urticária/angioedema (n=2), síndrome de Sweet (n=1), exantema flexural simétrico relacionado com fármacos (n=1), erupção liquenóide (n=1). Os fármacos mais frequentemente envolvidos foram: antibióticos (39,8%, sobretudo amoxicilina/ácido clavulânico e cotrimoxazol), anticonvulsivantes (15,5%), antiinflamatórios não-esteróides (13,5%) e alopurinol (12,5%). Em 4 pacientes foi encontrada infecção vírica concomitante (vírus Epstein Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano 6 e parvovírus B19). O intervalo mediano entre a toma do fármaco e o aparecimento da dermatose foi de 8 dias (variando entre 6 horas e 90 dias). Dezanove doentes continuaram o medicamento por mais de 10 dias após o início da erupção; 6 deles desenvolveram eritrodermia mas nenhum evoluiu para SJS/NET. Corticoterapia foi utilizada na maioria dos doentes e imunoglobulina endovenosa em 15 casos. A mortalidade global foi de 5,3%, sendo de 26% na SSJ/NET. Além do elevado valor do SCORTEN, a presença da infecção e a hipoalbuminémia foram relacionadas com a mortalidade na SJS/NET.

**PALAVRAS-CHAVE** – Toxidermias; Fármacos; Internamento.

**DRUG INDUCED CUTANEOUS REACTIONS – A SERIES OF INPATIENTS DURING AN ELEVEN YEAR PERIOD**

**ABSTRACT – Introduction:** The skin and mucosa are common targets of the drug reactions, with a broad range of clinical patterns and drugs involved.

**Objective:** Our aim was to characterize the drug eruptions requiring hospitalization.

**Methods:** Clinical and laboratory data of the inpatients with cutaneous drug reactions in our Department during a period of 11 years (2000-2010) were analyzed.

**Results:** The study included 168 patients (110 female and 58 male). The clinical patterns were: maculopapular eruption (n=85, 50.6%), Stevens-Johnson Syndrome (SJS: n=14, 8.3%), toxic epidermal necrolysis (TEN: n=10, 5.9 %), SJS/TEN overlap (n=3), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS: n=12), photosensitivity reaction (n=10 cases), erythroderma (n=9), acute generalized exantematous pustulosis (n=6), fixed drug eruptions (n=6), vasculitis

## Artigo Original

( $n=5$ ), erythema multiforme ( $n=3$ ), urticaria/angioedema ( $n=2$ ), Sweet syndrome ( $n=1$ ), symmetrical drug-related intertriginous flexural exanthema (SDRIFE:  $n=1$ ) and lichenoid eruption ( $n=1$ ). The drugs most often involved were: antibiotics (39.8%, mostly amoxicillin with clavulanic acid or cotrimoxazole), anticonvulsants (15.5%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (13.1%) and allopurinol (12.5%). Concomitant virus infection was found in 4 patients (Epstein Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and parvovirus B19). The median period between drug intake and skin lesion onset was of 8 days (range 6 hours - 90 days). Nineteen patients continued the drug for more than 10 days after the eruption onset; 6 of them developed erythroderma, but none developed SJS/TEN. Most of the patients were treated with systemic corticotherapy and 15 patients received intravenous immunoglobulin. The overall mortality was 5.3%, being 26% for SJS/TEN.

Besides a high SCORTEN, infection and low albumin were related with the mortality in SJS/TEN.

**KEY-WORDS** – Hospitalization; Epidermal Necrolysis, Toxic; Drug Eruptions; Drug Hypersensitivity.

**Conflitos de interesse:** Os autores negam conflitos de interesse.  
*No conflicts of interest.*

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Calistru

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar de São João EPE, Porto  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4200-319, Porto, Portugal.

Tel. e Fax: 00351 225 512 193; Telemóvel: 00351 960 147 387

E-mail: anaguia@yahoo.com

### INTRODUÇÃO

A pele e as mucosas são alvos comuns das reacções a medicamentos, ocorrendo em 0,1 a 1% dos doentes submetidos a tratamento com fármacos por via sistémica. Existe uma grande variabilidade de formas clínicas, podendo as toxidermias mimetizar dermatoses infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas. Uma grande diversidade de fármacos podem estar envolvidos e diferentes moléculas causam toxidermias de padrão clínico semelhante. A maioria das reacções cutâneas a medicamentos sistémicos tem uma evolução favorável. As formas graves ocorrem em cerca de 2%<sup>1,2</sup> dos casos, sendo aqui incluídas a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (NET), a erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de hipersensibilidade ou DRESS) e a eritrodermia. Nalgumas destas situações a mortalidade pode atingir valores significativos, sendo reportada entre 5% e 18% para o SJS<sup>3</sup> e entre 30% e 50% para a NET<sup>4-7</sup>.

O diagnóstico precoce, o reconhecimento da patologia e a suspensão imediata do fármaco envolvido, que representa um dilema nos doentes polimedicados, têm um papel determinante no prognóstico das toxidermias.

### OBJECTIVOS

O presente estudo pretende caracterizar as toxidermias que necessitaram de internamento, analisando os aspectos clínicos e laboratoriais, factores de risco, terapêutica efectuada, evolução clínica e tipo de fármacos envolvidos.

### MÉTODOS

Foram analisados os processos clínicos dos doentes internados por toxidermia no Serviço de Dermatologia do Hospital São João, Porto, durante 11 anos

## Artigo Original

(2000-2010). Incluíram-se dados sobre sexo, idade, co-morbilidades, padrão clínico, fármacos envolvidos, tratamento e evolução da doença. A avaliação da causalidade do fármaco foi realizada conforme as recomendações da Organização Mundial de Saúde<sup>8</sup>:

- *De certeza* – lesões muco-cutâneas que aparecem com uma relação temporal plausível após o início do fármaco, não são atribuíveis a outras doenças ou medicamentos, respondem à suspensão e reaparecem após a nova administração do fármaco.
- *Provável* – lesões muco-cutâneas que aparecem com uma relação temporal razoável após o início do fármaco, não são atribuíveis a outras doenças ou medicamentos e respondem a suspensão.
- *Possível* – lesões muco-cutâneas que aparecem com uma relação temporal razoável após o início do fármaco, podem ser explicadas por outras doenças ou medicamentos e com informação vaga sobre a suspensão.
- *Improvável* – lesões muco-cutâneas que aparecem após um intervalo de tempo que faz a relação com a toma do fármaco improvável (mas não impossível); outra doença ou medicamentos fornecem explicações plausíveis para o quadro.

Foi utilizado o programa SPSS19 na análise estatística dos dados, considerando-se uma diferença significativa para um valor do  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Foram analisados 214 processos, sendo excluídos 46 devido a relação da causalidade ser considerada improvável ou à insuficiência dos dados. O estudo incluiu 168 doentes (110 do sexo feminino e 58 do sexo masculino) com idade compreendida entre 13 e 89 anos, sendo a mediana de 54,9. As décadas de idade mais representativas foram a sexta, a sétima e a oitava (Fig. 1). A proporção de reacções graves (SJS/NET, DRESS, eritrodermia) foi significativamente maior no sexo masculino (39,6%) em comparação com o feminino (22,7%) ( $p=0,02$ ). A idade média foi semelhante para o grupo de doentes com reacções graves (56,3 anos) e os doentes com as restantes formas clínicas (54,3 anos).

Registou-se uma grande diversidade de formas clínicas (Fig. 2). Metade dos doentes ( $n=85$ ; 50,6%) tinham exantema maculo-papular generalizado (EMP) e 28,3% dos casos correspondiam a toxidermias graves, nomeadamente SJS ( $n=14$ ; 8,3%), NET ( $n=10$ ;

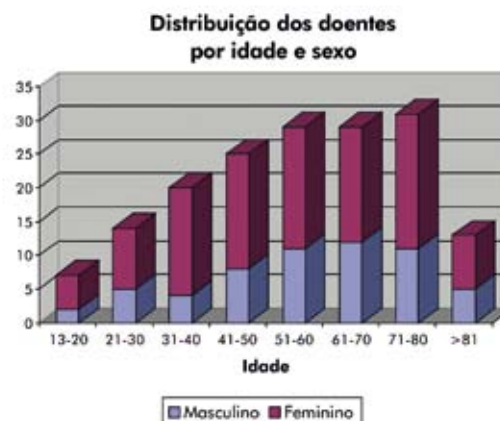


Fig. 1 - Distribuição dos doentes por idade e sexo.

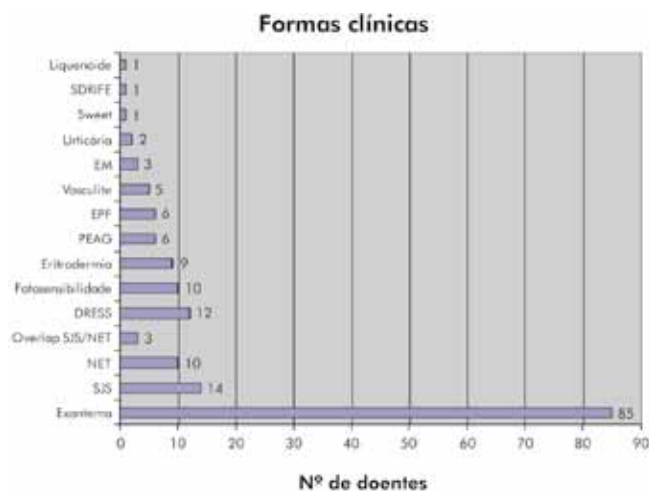


Fig. 2 - Formas clínicas.

5,9%), overlap SJS/NET ( $n=3$ , 1,7%), DRESS ( $n=12$ ; 7,1%) e eritrodermia ( $n=9$ ; 5,3%). As restantes formas clínicas foram: reacção de fotossensibilidade ( $n=10$ ; 5,9%), pustulose exantemática aguda (PEAG,  $n=6$ ; 3,5%), eritema pigmentado fixo bolhoso (EPF,  $n=6$ ; 3,5%), vasculite ( $n=5$ ; 2,9%), eritema multiforme *minor* (EM,  $n=3$ ; 1,8%), urticária/angioedema ( $n=2$ ; 1,2%), síndrome de Sweet ( $n=1$ ; 0,6%), exantema flexural simétrico relacionado com fármacos (SDRIFE,  $n=1$ ) e erupção liquenóide ( $n=1$ ).

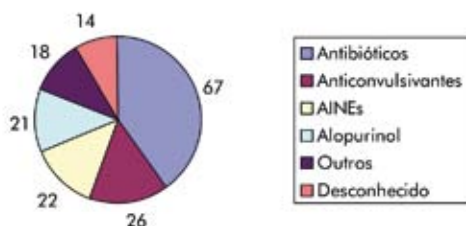
A presença de co-morbilidades foi identificada em 101 doentes (60,1%), nomeadamente: hipertensão arterial ( $n=45$ ), cardiopatia (isquémica, arritmica ou valvular;  $n=31$ ), diabetes *mellitus* ( $n=25$ ), epilepsia

## Artigo Original

(n=15), insuficiência renal crónica (IRC; n=14), neoplasia maligna (n=14), patologia psiquiátrica (n=13), doença cérebro-vascular (n=13), infecção respiratória (n=12), dermo-hipodermite aguda (n=10), infecção urinária (n=10), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH; n=6), outras (n=43). Sessenta e cinco doentes (38,7%) estavam polimedicados.

Os grupos de fármacos imputados foram: antibióticos (n=67; 39,8%), anticonvulsivantes (n=26; 15,5%), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs, n=22; 13,5%), alopurinol (n=21; 12,5%) e outros (n=18; 10,7%), sendo que em 14 casos (8,3%) o medicamento responsável não foi identificado (Fig. 3). Em 33 doentes registou-se início concomitante da toma de 2 ou mais medicamentos, sendo as associações mais frequentes entre antibióticos e AINEs, ou de agentes antimicrobianos, como por exemplo os tuberculostáticos. Os antibióticos mais frequentemente imputados foram: a amoxicilina+ácido clavulânico (n=19), o cotrimoxazol (n=12) e a clindamicina (n=6). Os anticonvulsivantes foram: a carbamazepina (n=18), a fenitoína (n=7) e a lamotrigina (n=1). Entre os AINEs, reportamos com maior frequência o piroxicam (n=6), a nimesulida (n=3) e o diclofenac (n=3). No grupo de outros medicamentos foram incluídos os diuréticos, os antifúngicos e os antipsicóticos.

**Grupos de fármacos imputados**

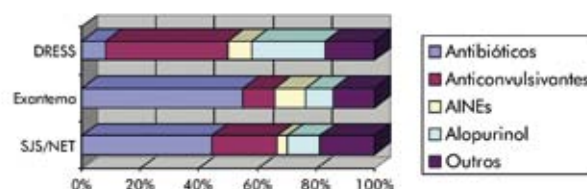


**Fig. 3** - Distribuição dos casos por grupos de fármacos.

Quanto à distribuição dos fármacos por formas clínicas, analisamos comparativamente o EMP, o espectro SJS/NET e o DRESS (Fig. 4). Os antibióticos constituíram a causa mais comum do EMP (55%) e da SJS/NET (44%). No DRESS os anticonvulsivantes constituíram a causa mais frequente (42%), sendo esta associação estatisticamente significativa ( $p=0,004$ ). Quanto à variação ao longo do tempo dos grupos

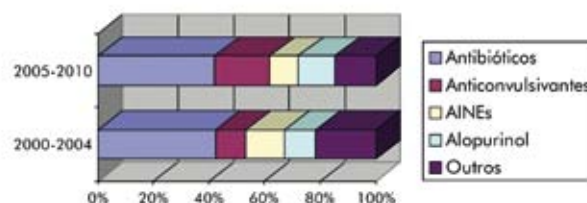
de medicamentos incriminados, não se verificou diferença estatística entre o período 2000-2004 e o período 2005-2010 (Fig. 5).

**Distribuição dos fármacos por formas clínicas**



**Fig. 4** - Distribuição dos fármacos por formas clínicas.

**Distribuição dos fármacos por períodos**



**Fig. 5** - Distribuição comparativa dos fármacos nos períodos 2000-2004 e 2005-2010.

O intervalo mediano entre a toma do fármaco e o aparecimento da dermatose foi de 8 dias, sendo o mínimo de 6 horas num caso de urticária causado pela combinação etofenamato-aceclofenac e o máximo de 90 dias num doente com eritrodermia por ciprofloxacina. Na Tabela 1 estão discriminados os intervalos médios por cada padrão clínico. Dezanove doentes continuaram o medicamento por mais de 10 dias após o início da erupção (15 com EMP, 2 com DRESS, 1 com vasculite e 1 com AGE); 6 dos doentes com EMP desenvolveram eritrodermia mas não se registaram casos de evolução para SJS/NET.

Foi realizada pesquisa de infecção vírica concomitante em 8 doentes (2 com EM, 2 com SJS, 2 com EMP, 1 com DRESS e 1 com AGE), sendo positiva em 4: um caso de EMP à amoxicilina+ácido clavulânico com serologia IgM positiva para o vírus Epstein Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV); um caso de DRESS à

## Artigo Original

**Tabela 1** - Intervalo médio entre a toma do fármaco e o início da dermatose

FORMA CLÍNICA	INTERVALO MÉDIO (dias)
Exantema	11,7
SJS/NET	16.3
DRESS	22.2
Fotossensibilidade	6
Eritrodermia	31
PEAG	8.6
EPF	2
Vasculite	27
EM	12.6
Urticária/Angioedema	1
Síndrome de Sweet	8
SDRIFE	7
Erupção liquenóide	20

carbamazepina com pesquisa positiva do herpes vírus humano 6 (HHV6), por PCR no sangue periférico; um caso de SJS à fluoxetina com serologia positiva para o CMV (IgM+) e história prévia de erupção cutânea após toma de fluoxetina; um caso de PEAG à amoxicilina com a pesquisa positiva do parvovírus B19, por PCR, no sangue periférico e no fragmento cutâneo.

Além da suspensão do fármaco suspeito e do tratamento de suporte, foi utilizada corticoterapia sistémica na maioria dos doentes, com prednisolona oral a 0,5-1mg/kg/dia. Quinze doentes receberam imunoglobulina endovenosa (ev) a 0,4-1g/kg/dia durante 3-7 dias, nomeadamente 9 doentes com NET, 3 com overlap SJS/NET e 3 com SJS. Em 5 destes doentes foi associada a corticoterapia sistémica, nomeadamente hidrocortisona 300mg ev ou prednisolona 100mg ev no primeiro dia seguido de redução rápida.

Ocorreram complicações em 26 doentes, metade deles com SJS/NET. As complicações infecciosas foram as mais frequentes (15 casos), seguidas pela descompensação de insuficiência cardíaca ou respiratória crónica (9 casos), hemorragia digestiva alta (1 caso) e pancreatite aguda (1 caso). As infecções tiveram ponto de partida muco-cutâneo em 6 doentes, sendo

registados 4 casos de sépsis por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, um caso de dermo-hipodermite do braço com porta de entrada no catéter endovenoso, e um caso de estomatite herpética. As restantes complicações infecciosas corresponderam a infecções respiratórias (7 doentes) e do tracto urinário (2 doentes). Na SJS/NET a taxa de ocorrência de infecções foi particularmente alta (48%); não encontramos relação estatística com a corticoterapia sistémica ( $p=0,2$ ), mas registou-se uma associação próxima do significado estatístico ( $p=0,08$ ) com área cutânea descolada superior a 10%. Necessitaram de internamento em Unidade de Cuidados Intermédios ou Intensivos 13 doentes, 10 deles com SJS/NET.

A evolução foi favorável na maioria dos doentes. A mortalidade global foi 5,3% (9 doentes), sendo 40% na NET (4 de 10 doentes), 21% na SJS (3 de 14 doentes), 11% na eritrodermia (1 de 9 doentes), 1,2% no EMP (1 de 85 doentes) e 0% no DRESS. Quanto aos factores de prognóstico na SJS/NET, encontramos uma relação significativa entre a mortalidade e a presença da infecção ( $p=0,01$ ) e o SCORTEN  $\geq 3$  ( $p=0,05$ ) e uma relação próxima do significado estatístico com a hipoalbuminémia ( $p=0,09$ ). Não houve relação estatística com a presença da infecção pelo VIH, a corticoterapia sistémica, o atraso na suspensão do fármaco ou com o facto de o medicamento ser antibiótico ou anticonvulsivante.

A duração mediana do internamento foi de 10 dias, variando entre 2 e 63 dias. Onze doentes permaneceram hospitalizados por mais de 28 dias, correspondendo a 6 casos de SJS/NET, 2 casos de DRESS e outros 2 de eritrodermia. O tempo prolongado de internamento deveu-se as complicações ou a necessidade de cuidados específicos de penso para a epitelização.

Em 13 casos foram efectuados testes epicutâneos, com a molécula suspeita incorporada em vaselina em concentrações entre 1% e 20%. Os testes foram positivos em 5 casos: EMP atribuído à carbamazepina; DRESS à lamotrigina; EPF ao esomeprazol; vasculite ao propiltiouracilo; EMP ao cotrimoxazol. Os testes negativos ocorreram em 5 doentes com EMP, 2 doentes com SJS, um doente com reacção de fotossensibilidade e um doente com AGEF, e os medicamentos testados foram: piroxicam, cotrimoxazol, amoxicilina+ácido clavulânico, carbamazepina, citrato de butiramato, sinvastatina, alopurinol, cefazolina e teicoplanina.

A causalidade do fármaco foi provável em 131 doentes (78%) e possível em 35 doentes (20,8%). Em 2 casos (1,2%) a causalidade foi considerada certa, devido ao reaparecimento do quadro clínico após a toma accidental do medicamento.



## Artigo Original

### DISCUSSÃO

A população do nosso estudo foi semelhante a outras séries no que respeita a preponderância do sexo feminino<sup>9-11</sup>, no entanto a idade média dos doentes foi superior (54,9 anos) comparando com os dados da literatura<sup>9,12</sup>. O predomínio do sexo feminino pode ser explicada pelo maior consumo medicamentoso entre as mulheres e pelo maior número de idosos do sexo feminino<sup>11</sup>. Contudo, a proporção de reacções graves foi significativamente maior no sexo masculino (39,6%) em comparação com o sexo feminino (22,7%) ( $p=0,02$ ), em concordância com a literatura<sup>9</sup>.

Um número importante de doentes ( $n=101$ ; 60,1%) apresentava co-morbilidades, a maioria constituída por patologias comuns na população geral (doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*) ou patologia infecciosa ou neuropsiquiátrica que determinou a introdução do fármaco envolvido na toxidermia. Além disso, registamos co-morbilidades consideradas como factores de risco para toxidermias, como a insuficiência renal crónica ( $n=14$ ; 8,3%) ou infecção VIH ( $n=6$ ; 3,5%)<sup>13</sup>. Uma proporção importante de doentes (38,7%) estava polimedicada, o que chama a atenção sobre a precaução na decisão de acrescentar novos fármacos nos doentes polimedicados, uma vez que a incidência das reacções adversas aumenta com o número de medicamentos tomados pelo doente<sup>14</sup>.

A forma clínica mais comum, encontrada em metade (50,6%) dos doentes foi o EMP, seguida pelo espectro SJS/NET (16%) e DRESS (7,1%), estando esta sequência de acordo com um estudo recente<sup>15</sup>. No entanto, outras séries de doentes internados apontam, entre as primeiras três formas clínicas, além do EMP, para EPF<sup>12,16</sup>, urticária<sup>1,16</sup> ou EM<sup>1</sup>.

A frequência da ocorrência de uma reacção cutânea adversa está relacionada com a propensão do respectivo medicamento em induzir reacção alérgica e com a frequência do seu uso na população<sup>9</sup>. No nosso estudo, os antibióticos constituíram o grupo principal de fármacos incriminados (39,8%), seguidos de anticonvulsivantes (15,5%), AINEs (13,5%) e alopurinol (12,5%). Outras séries encontraram resultados semelhantes no que concerne à ordem de frequência dos primeiros 3 grupos, nomeadamente antibióticos (28-45%), anticonvulsivantes (19-24%) e AINEs (9-19%)<sup>10,12,17</sup>. Já no que respeita à causa mais frequente do SJS/NET, na nossa série constituída pelos antibióticos (44%), os dados da literatura variam; alguns estudos reportam resultados semelhantes aos que encontramos<sup>18</sup>, enquanto outros estudos apontam para o alopurinol<sup>19</sup> ou a carbamazepina<sup>20,21</sup>.

No DRESS os anticonvulsivantes constituíram a causa mais comum (42%), de acordo com a literatura<sup>22,23</sup>.

Relativamente à variação dos tipos de fármacos incriminados ao longo do tempo, há menos dados na literatura. Todavia, a manutenção dos mesmos grupos principais de fármacos encontrada na nossa série, está em concordância com um estudo finlandês que avaliou estes dados ao longo de 35 anos<sup>16</sup>.

Um número significativo de doentes ( $n=19$ ) manteve o medicamento por mais de 10 dias após a erupção cutânea, 6 dos 15 casos de EMP tendo desenvolvido eritrodermia, mas sem registos de evolução para SJS/NET. Em relação a continuação do fármaco (*treating through*) no EMP, a literatura aponta para o risco de eritrodermia, no entanto o risco de SJS/NET permanece controverso<sup>14</sup>.

Infelizmente ainda não dispomos de métodos fidedignos para diagnosticar e confirmar o medicamento responsável<sup>14</sup>. Os testes *in vitro* tem ainda utilidade limitada na prática clínica<sup>14</sup>, os testes *prick* e intradérmicos necessitam ainda de validação da especificidade e da sensibilidade, enquanto o teste de provocação, considerado *gold standard* para estabelecer ou excluir a imputabilidade do fármaco, só deve ser realizado quando nenhum outro método mais seguro permite a elucidação diagnóstica e se os benefícios superarem o risco de uma nova reacção<sup>24,25</sup>. Os testes epicutâneos são positivos em 32-50% das toxidermias. Contudo a especificidade e o valor preditivo negativo deste método ainda não foram determinados<sup>26</sup>, sendo que os resultados variam muito com o fármaco testado e a metodologia utilizada<sup>27</sup>. O nosso estudo, embora com um número reduzido de doentes testados, mostrou positividade em 38% dos casos.

A associação entre toxidermia e infecção vírica, encontrada em 4 dos 8 doentes avaliados no nosso estudo, levanta questões sobre a interacção etiológica entre estas duas patologias. Na literatura encontramos vários dados sobre esta associação. A frequência do EMP induzido por aminopenicilinas em doentes com mononucleose infecciosa é perto de 100%<sup>14</sup>. Estudos longitudinais utilizando técnicas de PCR para detectar o ADN vírico, identificaram reactivação de HHV6, HHV7, EBV ou CMV em pacientes com DRESS<sup>23</sup>. Foi proposto que, em pessoas susceptíveis, a hipogamaglobulinémia transitória induzida por fármacos, gera condições imunológicas para reactivação do vírus<sup>23</sup>.

As infecções constituíram a complicação mais frequente na nossa série, tendo uma taxa particularmente alta na SJS/NET (48%), comparada com o valor de 28% registado num estudo recente<sup>18</sup>. Encontrou-se uma

## Artigo Original

associação significativa entre a ocorrência de infecções e área de descolamento cutâneo superior a 10%, mas não com a corticoterapia sistémica.

A utilização de terapêutica específica em SJS/NET permanece controversa. Em estudos com pequeno número de doentes ou relatos de casos, a imunoglobulina endovenosa em altas doses mostrou-se eficaz em bloquear o descolamento cutâneo<sup>28</sup>, enquanto que os corticóides sistémicos mostraram eficácia quando administrados por curtos períodos, em terapia de pulsos<sup>29</sup>. Por outro lado, estudos retrospectivos em queimados, mostraram aumento da mortalidade com a utilização prolongada de corticóides em doses altas, devido às complicações infecciosas<sup>30</sup>. No entanto, um estudo europeu multicêntrico com 379 doentes concluiu que nem a imunoglobulina endovenosa nem a corticoterapia tiveram um efeito significativo sobre a mortalidade quando comparados com o tratamento de suporte<sup>30</sup>. No nosso estudo a mortalidade no SJS/NET não se relacionou com a corticoterapia.

A necessidade de admissão em Unidade de Cuidados Intermédios/Intensivos em 7,7% dos casos (13 dos 168) salienta a importância da abordagem multidisciplinar nos doentes graves.

Na presente série, a mortalidade foi de 21% para SJS e de 40% para NET, sendo na literatura reportados valores até 18% na SJS<sup>3</sup> e 30-50% na NET<sup>4-7</sup>. A presença da infecção, o SCORTEN $\geq$ 3 e os níveis baixos da albumina sérica relacionaram-se com a mortalidade na SJS/NET. O último factor não está mencionado na literatura referente às toxidermias. Contudo, a hipoalbuminémia é comum nos doentes com patologia grave, as doenças inflamatórias agudas ou crónicas sendo causas importantes, e é considerado um factor de pior prognóstico<sup>31</sup>, podendo interferir com a cicatrização das lesões cutâneas. O atraso na suspensão do fármaco é um factor de mau prognóstico reconhecido, sobretudo nos medicamentos com semivida curta<sup>32</sup>, no entanto o nosso estudo não verificou esta relação. Também não encontramos diferença significativa na mortalidade entre o grupo de doentes com SJS/NET causado pelos antibióticos comparado com o grupo dos anticonvulsivantes.

Na interpretação destes dados deve ser considerado que o número de casos de SJS/NET analisados da nossa série foi relativamente baixo. Estudos multicêntricos nacionais serão essenciais na análise integrada das toxidermias em Portugal.

Não havendo métodos fidedignos que estabeleçam o diagnóstico e a causalidade das toxidermias, tornam-se importantes a colheita rigorosa e detalhada da história

medicamentosa, o conhecimento das características clínico-laboratoriais dos vários tipos de toxidermias e a preocupação contínua na notificação dos casos novos de reacções cutâneas adversas aos medicamentos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res.* 2006; 37(7):899-902.
2. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol.* 2005; 23(2):171-81.
3. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J (Engl).* 2008; 121(8):756-61.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331(19):1272-85.
5. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003; 139(1):33-6.
6. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000; 48(3):473-8.
7. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004; 25(1):81-8.
8. OMS World Health Organization (WHO), Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Geneva: WHO; 2008 [acedida em 23 de Julho de 2011]. Disponível em: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.
9. Huang HY, Luo XQ, Chan LS, Cao ZH, Sun XF, Xu JH. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(2):135-41.
10. East-Innis AD, Thompson DS. Cutaneous drug reactions in patients admitted to the dermatology unit at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2009; 58(3):227-30.

## Artigo Original

11. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137(6): 765-70.
12. Sushma M, Noel MV, Ritika MC, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: A 9-year study from a South Indian Hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(8): 567-70.
13. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med.* 1993; 328(23):1670-4.
14. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactios. In: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP (eds). *Dermatology.* 2<sup>ª</sup> ed. New York: Mosby Elsevier; 2008. p 301-320.
15. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2010; 49(7):834-41.
16. Stubb S, Heikkilä H, Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs: A series of in-patients during a five-year period. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74(4):289-91.
17. Zarea I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, et al. Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. *Int J Dermatol.* 2011; 50(7):877-80.
18. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J Postgrad Med.* 2011; 57(2):115-9.
19. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Alopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1):25-32.
20. Devi K, George S, Criton S, Suja V, Sridevi PK. Carbamazepine--the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; 71(5):325-8.
21. Lin MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J.* 2005; 35(3):188-90.
22. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS). *Acta Med Port.* 2008; 21(4):367-72.
23. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(1):6-11.
24. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003; 58(9):854-63.
25. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2008; 14(27):2792-802.
26. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology.* 2005; 209(2):209-16.
27. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(4):291-6.
28. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998; 282(5388):490-3.
29. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(2):144-8.
30. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1):33-40.
31. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009; 23(2):183-91.
32. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 441-51.